

**AQUEOUS STEROID MEDICINE FOR NASAL ADMINISTRATION****Patent number:** JP62283927**Publication date:** 1987-12-09**Inventor:** ERITSUKU JIEI BENJIYAMIN; SHIYABIRU TEIABUJI ANIKU; YAAN TOREISHII RIN**Applicant:** SYNTEX INC**Classification:****- International:** A61K9/00; A61K31/57; A61K31/58; A61K9/00; A61K31/57; A61K31/58; (IPC1-7): A61K9/10; A61K31/57**- european:** A61K9/00M14; A61K31/57; A61K31/58**Application number:** JP19870126846 19870521**Priority number(s):** US19860866171 19860522**Also published as:**

- EP0246652 (A2)
- US4782047 (A1)
- FI872231 (A)
- EP0246652 (A3)
- EP0246652 (B1)

[more >>](#)[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP62283927

Abstract of corresponding document: **US4782047**

A non-stinging aqueous anti-inflammatory steroid formulation suitable for intranasal administration comprises: an anti-inflammatory steroid in an amount between about 0.01% and about 0.05% (w/v); propylene glycol in an amount between about 2% and about 10% (w/v); PEG 400 in an amount between about 10% and about 25% (w/v); polysorbate 20 in an amount between about 1% and about 4% (w/v); an effective amount of a preservative; an effective amount of a stabilizer; an effective amount of an antioxidant; water; and pH buffering agent sufficient to adjust the pH of the resulting solution to between about 3.5 and about 7.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-283927

⑤ Int. Cl. 4

A 61 K 31/57  
9/10

識別記号

ABE

厅内整理番号

7252-4C

⑥ 公開 昭和62年(1987)12月9日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑦ 発明の名称 経鼻投与用水性ステロイド製剤

⑧ 特願 昭62-126846

⑨ 出願 昭62(1987)5月21日

優先権主張 ⑩ 1986年5月22日⑪ 米国(US)⑫ 866171

⑬ 発明者 エリツク・ジェイ・ベンジャミン アメリカ合衆国オハイオ 43017、ダブリン、シャディ・ネルムス・ドライブ 7125番

⑭ 発明者 シヤビル・ティアブジ・アニク アメリカ合衆国カリフォルニア 94040、マウンテン・ビュー、クエスター・ドライブ1102番

⑮ 発明者 ヤーイン・トレイシー・リン アメリカ合衆国カリフォルニア 95014、クバーティノ、エス・タンタウ・アベニュー10175番

⑯ 出願人 シンテックス(ユー・エス・エイ)インコート、ヒルビュー・アベニュー 3401番

⑰ 代理人 弁理士 青山 蔦 外1名

明細書

1. 発明の名称

経鼻投与用水性ステロイド製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 約0.01%~約0.05%(重量/容量)の量

の抗炎症性ステロイド、

約2%~約10%(重量/容量)の量のプロピレングリコール、

約10%~約25%(重量/容量)の量のPEG(ポリエチレングリコール)400、

約1%~約4%(重量/容量)の量のポリソルベート20、および水

を含む、実質的に刺痛のない経鼻投与に適する水性抗炎症性ステロイド製剤。

(2) 約0.01%~約0.05%(重量/容量)の量

の抗炎症性ステロイド、

約2%~約10%(重量/容量)の量のプロピレングリコール、

約10%~約25%(重量/容量)の量のPEG(ポリエチレングリコール)400、

約1%~約4%(重量/容量)の量のポリソルベート20、

有効量の保存剤、

有効量の抗酸化剤、

有効量の安定剤、

水、および

得られる溶液のpHを約3.5~約7に調整

するに足る量のpH緩衝剤

を含み、安定で、有効に保存され得る、実質的に

刺痛のない経鼻投与に適する水性抗炎症性ステロイド製剤である、特許請求の範囲第1項記載の製剤。

(3) 約0.02%~約0.08%(重量/容量)の量

の保存剤、

約0.001%~約0.05%(重量/容量)

の抗酸化剤、および

約0.005%~約0.05%(重量/容量)

の安定剤

を含むものである、特許請求の範囲第2項記載の製剤。

(4) 抗炎症性ステロイドがフルニソリドである、

特許請求の範囲第1、2および3項の何れか1項記載の製剤。

(5) さらに、約0.001% - 約5%(重量/容量)のソルビトールを含む、特許請求の範囲第1、2、3および4項の何れか1項記載の製剤。

(6) 約0.025%(重量/容量)のフルニソリド半水化物、

約5%(重量/容量)のプロピレングリコール、

約2.0%(重量/容量)のPEG400、

約2.50%(重量/容量)のポリソルベート20、

約0.035%(重量/容量)の塩化ベンザルコニウム、

約0.01%(重量/容量)のEDTAジナトリウム塩、

約0.01%(重量/容量)のBHT、

約0.005%(重量/容量)のくえん酸、

約0.00765%(重量/容量)のくえん酸ナトリウム2水化物、

約2.000%(重量/容量)のソルビトール、  
および水

を含み、得られる溶液のpHが約5.2に調整されており、安定で、有効に保存され得る、実質的に刺痛のない経鼻投与に適する水性抗炎症ステロイド製剤である、特許請求の範囲第2項記載の製剤。

(7) 処置の必要な対象に特許請求の範囲第1 - 6項の何れか1項記載の実質的に刺痛のない水性抗炎症ステロイド製剤を経鼻投与することからなる、刺痛を誘発せずに鼻粘膜の炎症を処置する方法。

(8) 刺痛を誘発せずに鼻粘膜の炎症を処置するために用いる、特許請求の範囲第1 - 6項の何れか1項記載の製剤。

(9) 前述した各成分の水に溶解することからなる、特許請求の範囲第1項記載の製剤の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

この発明は、経鼻投与に適した水性抗炎症ステロイド製剤、および上記製剤を鼻内投与すること

による鼻粘膜の炎症処置法に関するものである。

#### [関連先行文献]

フルニソリド(flunisolide)のような抗炎症ステロイドの経鼻投与に適した製剤は、例えばナサリド(例えば英國特許第1525181号)のような商標名で市販されている。しかし、現在得られる製剤は、安全で有効ではあるが、場合により投与時に刺痛を起すことが知られており、これは鼻の炎症を処置する場合に特に望ましくない副作用となっている。この発明の新規製剤は、刺痛を招かずには抗炎症性ステロイドを経鼻投与するに適したものである。

#### [詳細な記載および実施態様]

この発明の1つの態様は、

約0.01% - 約0.05%(重量/容量)の量の抗炎症性ステロイド、

約2% - 約10%(重量/容量)の量のプロピレングリコール、

約10% - 約25%(重量/容量)の量のPEG(ポリエチレングリコール)400、

約1% - 約4%(重量/容量)の量のポリソルベート20、および水

を含む、実質的に刺痛のない経鼻投与に適する水性抗炎症ステロイド製剤である。

この製剤は、有効量、好ましくは約0.02% - 約0.08%(重量/容量)の保存剤(防腐剤)、有効量、好ましくは約0.005% - 約0.05%(重量/容量)の安定剤、有効量、好ましくは約0.001% - 約0.05%(重量/容量)の抗酸化剤、および得られる溶液のpHを約3.5 - 約7に調整するに足る量のpH緩衝剤を共存させて安定性と保存性を向上させるのが適当である。

好ましい実施態様は、上記抗炎症性ステロイドがフルニソリドである製剤であり、特にこれを約0.025%(重量/容量)の量で含むものである。

好ましい製剤は、上記保存剤が約0.02% - 約0.08%(重量/容量)の塩化ベンザルコニウム、上記安定剤が約0.005% - 約0.05%(重量/容量)のEDTAジナトリウム塩、上記抗酸化剤が約0.001% - 約0.05%(重量/容量)

のBHTのものであり、特に、さらに約0.001%~約5%(重量/容量)のソルビトールを含むものである。そのうち好ましいものは、上記pH緩衝剤がくえん酸緩衝剤であり、例えば約0.01%~約0.05%(重量/容量)のくえん酸および約0.001%~約0.05%(重量/容量)のくえん酸ナトリウム2水化物からなるものである。

## 好適な実施態様は

約0.025%(重量/容量)のフルニソリド半水化物、  
約5%(重量/容量)のプロピレングリコール、  
約20%(重量/容量)のPEG400、  
約2.50%(重量/容量)のポリソルベート20、  
約0.035%(重量/容量)の塩化ベンザルコニウム、  
約0.01%(重量/容量)のEDTAジナトリウム塩、  
約0.01%(重量/容量)のBHT、

示すので、洗浄、すすぎ工程によるポンプ詰まり除去の必要性が減少する。

この発明の組成物はまた、安定で保存性がよい。

上記のような利点から、この発明の組成物が極めてすぐれた鼻用ステロイド製剤をもたらすことが明らかである。

## (定義)

この明細書において、「抗炎症性ステロイド」の語は、医薬的に許容され、炎症の軽減に有用なことが知られるステロイド化合物を包含する。特に好適な抗炎症性ステロイドはフルニソリドおよびベクロメタゾンである。デキサメタゾンまたはヒドロコルチゾンも用いることができる。フルニソリドは半水化物の形が非吸水性で製剤上取扱いが容易なので最も好適である。フルニソリドは市販されており、また米国特許第4273710号記載の方法で製造できる。ベクロメタゾンも市販されており、また英國特許第912378号記載の方法で製造できる。

プロピレングリコールとは1,2-プロパンジ

約0.005%(重量/容量)のくえん酸、  
約0.00765%(重量/容量)のくえん酸ナトリウム2水化物、  
約2.00%(重量/容量)のソルビトール、  
および水

を含み、得られる溶液のpHが約5.2に調整されており、実質的に刺痛のない経鼻投与に適する水性抗炎症ステロイド製剤である。

この発明の別の実施態様は、処置の必要な対象に上記の実質的に刺痛のない水性抗炎症ステロイド製剤を経鼻投与することからなる、刺痛を誘発せずに鼻粘膜の炎症を処置する方法である。

この発明の別の実施態様は、鼻粘膜の処置における上記ステロイド製剤の使用である。

この発明の組成物は極めて満足できる鼻受容性を示し、これは特に、鼻に対する刺痛の欠如または低水準によって示される。

この発明の組成物は良好な薬剤溶解性を示し、この溶解性は種々の温度で保持される。

この発明の組成物はすぐれたポンプ輸送特性を

オールを意味し、これは市販されている。

ポリエチレングリコール400は、式H-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH[式中、nの平均値は8.2~9.1である]で示される平均分子量約400のポリマー混合物として市販されている。ポリエチレングリコール400はPEG400と略記する。

ポリソルベート20は、ソルビタン単位当り約20個のオキシエチレン単位を有するポリオキシエチレンソルビタンとして市販されており、例えばトウイーン(TWEEN、商標)20である。

「BHT」は、ブチル化ヒドロキシトルエンであり、これは保存剤・抗酸化剤として市販されている。

「BHA」は、ブチル化ヒドロキシアニソールであり、これは保存剤・抗酸化剤として市販されている。

「保存剤」の語は、製剤中における微生物の増殖を抑制または阻害するのに有用な化合物またはその混合物を意味する。保存剤は使用濃度において医薬的に許容されるものであって、製剤中の有効

成分の作用を妨げてはならない。保存剤の「有効量」とは、製剤中における微生物の成長を妨げるに必要な量である。有効量は、米国薬局方・英國薬局方の修正2重盲検法により測定することができる。保存剤の例は、BHA、BHT、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム等である。現在のところ好ましい保存剤は塩化ベンザルコニウムおよびチメロサール、特に塩化ベンザルコニウムである。

「抗酸化剤」の語は、製剤中における活性化合物の酸化を防止するのに有用な化合物またはその混合物を意味する。抗酸化剤は使用濃度において、医薬的に許容されるものであって、製剤中の有効成分の作用を妨げてはならない。抗酸化剤の「有効量」とは、正常な貯蔵条件下における有効成分の望ましくない酸化を防止するに必要な量である。現在のところ好ましい抗酸化剤はBHAおよびBHT、特にBHTである。

「安定剤」の語は、製剤中において酸化または微

ト・コンパニ・カーゲー)が一般に用いられる。

エアロゾルポンプは、滴の1%未満が直径1.6μmである霧を放出するものが好ましい。これにより、肺に到達する組成物の量を少なくする。

組成物の充分な量を投与すると、ステロイドによる鼻の抗炎症作用が得られる。

#### (製造)

この発明の組成物は任意の従来法により製造できる。適当な方法は、ステロイドを溶解剤(プロピレングリコール、PEG400およびポリソルベート20)を溶かしてから水を加える。ステロイド溶液を加える前に、任意の補助剤を水にとく。最終溶液のpHを適当なレベル、例えば3.5～7に調節する。

この発明の好ましい組成物は次のように製造される。

所望量のプロピレングリコール、PEG400、およびポリソルベート20を適当な容器中で充分混合する。この混合物に所望量のフルニソリド(好ましくは半水化物)およびBHTを加える。生成

生物分解以外の化学的分解の防止に用いられる化合物を意味する。安定剤の「有効量」とは、有効成分の許容し得ない分解を防止するに必要な量である。現在のところ好ましい安定剤はEDTAジナトリウム塩である。

「処置」の語は、哺乳類特にひとにおけるあらゆる疾病処置を包含し、

(i) 疾病の予兆はあるがまだ疾病の診断がない対象における疾病発生の予防、

(ii) 疾病の抑制、すなわち進行阻止、または

(iii) 疾病の軽減、すなわち疾病の快化を含む。

#### (投与)

この発明の組成物は、「非推進剤」タイプのエアロゾルまたはアトマイザー、特にポンプタイプのディスペンサーにより鼻内投与するのが有利である。例えば、カルマー・マークII(Calmar Mark II)鼻ポンプ(カルマー・アルバート・ゲーエムベーハー)およびファイファーポンプ(イング・エリッヒ・ファイファー・ゲーエムベーハー・ウン

ト・コンパニ・カーゲー)が一般に用いられる。

エアロゾルポンプは、滴の1%未満が直径1.6μmである霧を放出するものが好ましい。これにより、肺に到達する組成物の量を少なくする。

組成物の充分な量を投与すると、ステロイドによる鼻の抗炎症作用が得られる。

(製造)

この発明の組成物は任意の従来法により製造できる。適当な方法は、ステロイドを溶解剤(プロピレングリコール、PEG400およびポリソルベート20)を溶かしてから水を加える。ステロイド溶液を加える前に、任意の補助剤を水にとく。最終溶液のpHを適当なレベル、例えば3.5～7に調節する。

得られる溶液を精製水で最終容量にし、3ミクリンのフィルターで通過し、包装する。

実施例1(製剤例)

以下にこの発明の代表的組成物を示す。これらは上記方法により製造する。

#### (1)

成分	% (v/v)
フルニソリド半水化物	0.025
プロピレングリコール	5.0
PEG400	20.0

ポリソルベート 20	2.50	くえん酸ナトリウム 2 水化物	0.00765
塩化ベンザルコニウム	0.035	ソルビトール	2.00
EDTAジナトリウム塩	0.01	水 適量	100.0
BHT	0.01	pH	5.3
くえん酸	0.005		
くえん酸ナトリウム 2 水化物	0.00765		
ソルビトール	2.00		
水 適量	100.0		
pH	5.2		

## (II)

成分	% (w/v)
フルニソリド半水化物	0.01
プロビレングリコール	2.0
PEG 400	10.0
ポリソルベート 20	1.0
塩化ベンザルコニウム	0.03
EDTAジナトリウム塩	0.01
BHT	0.01
くえん酸	0.005

## 実施例 2(鼻に対する許容性)

この実施例は、種々の組成物の鼻に対する許容性の試験方法を示す。製剤は実施例 1 のようにして製造した。製剤 C はこの発明による媒質である。

18名の志願者をランダムに 2群に分けた。第1群には製剤 A、B および D を投与し、第2群には製剤 A、C および E を投与した。試験は、各鼻孔に 1スプレイを適用し、次の製剤の投与までに 4時間の休止を置いた。

下記のバラメータを投与直後および 15 分後に記録した。鼻の刺痛、味覚、他の感覚、1日 3回スプレー使用の希望性。試験した製剤は下記の通り。

化合物	A	B	C	D	E
プロビレン グリコール	20.0	7.0	5.0	0.0	0.0
PEG 3350	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PEG 400	0.0	40.0	20.0	15.0	0.0
ポリソル	0.0	0.0	2.50	3.5	3.5

## (III)

成分	% (w/v)
ベクロメタゾン	0.05
プロビレングリコール	10.0
PEG 400	25.0
ポリソルベート 20	4.0
塩化ベンザルコニウム	0.03
EDTAジナトリウム塩	0.01
BHT	0.01
くえん酸	0.005
くえん酸ナトリウム 2 水化物	0.00765
ソルビトール	5.00
水 適量	100.0
pH	5.2

## ベート 20

塩化ベンザルコニウム*	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
EDTAジナトリウム塩	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
BHA	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
くえん酸	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
くえん酸ナトリウム	0.0077	0.0077	0.0077	0.0077	0.0077
ソルビトール	0.0	3.0	2.0	2.0	2.0
水 適量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3

\* 50% 液

その結果、組成物 C、D および E がすぐれた鼻許容性を有することがわかった。

## 実施例 3(促進安定性試験)

製剤の安定性を下記のように調べた。

試験用として 6種の製剤を製造した。各製剤 1.0ml を褐色ガラスアンプ中に充填し、80°C(0.5か月)、60°C(1.5か月)および 15°C で前記時間貯蔵した。さらに、各溶液 2.5ml を 1オンス

特開昭62-283927(6)

の丸形高密度ポリエチレンびんに充填し、ねじ栓を付した。これらのびんを50℃(2、3、8および10か月)、40℃(8および10か月)、および室温(RT)(8および10か月)貯蔵した。所定の時間後、HPLCでステロイド含量を測定し、溶液のpHを測定した。結果は適当な時間の15℃データに対して標準化した。

	% (v/v)						
組成	1	2	3	4	5	6	7
PG	20.0	5.0	5.0	0.0	5.0	5.0	0.0
PEG 3350	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PEG 400	0.0	20.0	20.0	15.0	20.0	20.0	15.0
PS20	0.0	2.5	2.5	3.5	2.5	2.5	3.5
BHA	0.01	0.01	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0
BHT	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.01	0.01
くえん酸塩	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02
水 適量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

	% (v/v)				
組成物	A	B	C	D	E
フルニソリド	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
プロピレングリコール	20.0	7.0	5.0	0.0	0.0
PEG 3350	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PEG 400	0.0	40.0	20.0	15.0	0.0
ポリソルベート20	0.0	0.0	2.50	3.5	3.5
EDTAジナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
BHA	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
くえん酸緩衝剤	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ソルビトール	0.0	3.0	2.0	2.0	2.0
水 適量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3

さらに、各製剤に0.01、0.002、0.025、0.03、0.035または0.04%(重量/容積)の塩化ベンザルコニウムを含ませた。こ

さらに、各製剤にフルニソリド0.025%、ソルビトール2%、EDTA0.01%、および塩化ベンザルコニウム0.04%を含ませた。組成物1は実施例2の組成物Aに対応する。組成物2、3、5および6は実施例2の組成物Cと均等であり、この発明によるものである。組成物4および7は実施例2の組成物Dと均等である。

結果として、この発明の組成物(2、3、5および6)が他の組成物(1、4および7)に比べてすぐれた安定性を示した。

実施例4(保存効率)

下記組成物を、米国薬局方・英國薬局方修正2重チャレンジ法により保存効率試験に付した。

これら組成物は実施例2の組成物A-Eに対応するものである。組成物Cはこの発明によるものである。

組成物A-Eを、実施例1にしたがって製造し、培地に加え、得られる試験培地にチャレンジする微生物を直接接種した。14日間インキュベーションした後、再度培地に接種した。残る14日の試験中コロニー形成単位数を記録した。

結果は、組成物AおよびBは0.01%塩化ベンザルコニウムで効果的に保存され、組成物Cは0.03%塩化ベンザルコニウムで効果的に保存されたが、組成物Dは0.04%以上の塩化ベンザルコニウムを要し、組成物Eは試験した何れの濃度の塩化ベンザルコニウムでも効果的に保存できなかったことを示す。

実施例5(毒性)

家兔に対する1か月鼻内毒性試験において、実施例1の組成物(1)は全く副作用を示さなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**